

SÍNDROME DE HIPER-IgE CON INFECCIONES RECURRENTES. CONCEPTOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL SISTEMA ESTOMATOLÓGICO *

CARLOS JULIO MONTOYA G. *, DIANA PATRICIA RESTREPO O. **,
NORMAN OTÁLVARO R. ***, FABIO BECERRA S. ***, GLORIA ESTELLA LÓPEZ F. ***,
GABRIEL ESPINAL B. ***, RAÚL CADAVID G. ***.

RESUMEN: MONTOYA G. CARLOS J., DIANA P. RESTREPO O., NORMAN OTÁLVARO R., FABIO BECERRA S., GLORIA E. LÓPEZ F., GABRIEL ESPINAL B., RAÚL CADAVID G. Síndrome de Hiper-IgE con infecciones recurrentes (SHIEIR). Conceptos generales y alteraciones en el sistema estomatológico. Rev Fac Odont Univ Ant, 11(1): 69-74, 1999.

Los individuos inmunocomprometidos frecuentemente presentan afección del sistema estomatológico, requiriendo la participación del odontólogo para una atención integral que preserve la cavidad oral en buenas condiciones, de manera que se posibilite una adecuada nutrición y se evite la diseminación de infecciones desde este sistema. El Síndrome de Hiper-IgE (SHIEIR) es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, caracterizada por concentraciones séricas elevadas de IgE, asociadas a la presencia de abscesos recurrentes de tejidos superficiales y profundos debidos especialmente a Staphylococcus aureus. Un análisis reciente de 30 pacientes con SHIEIR y 70 de sus familiares, lo ha caracterizado como un desorden multisistémico que afecta el sistema inmune, la piel, la dentición, el esqueleto, y el tejido conectivo. Desde el punto de vista odontológico, se ha reportado un retardo en la exfoliación y erupción dentarias, pero otras manifestaciones en el sistema estomatológico no han sido analizadas en detalle y sólo se reportaron superficialmente, como son la presencia de dientes supernumerarios y la candidiasis oral recurrente.

Es precisamente esta compleja afección de múltiples órganos y sistemas, así como la marcada heterogeneidad de los datos clínicos y de laboratorio la explicación más probable al hecho de que tras largos años de intensos esfuerzos, los mecanismos fisiopatológicos responsables del síndrome, aún no se hayan esclarecido. Se plantea la participación del odontólogo en el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones orales de los pacientes con esta inmunodeficiencia, como una parte importante del abordaje integral que tiene gran valor en la evolución de los pacientes con inmunocompromiso.

Palabras claves: Hospedero inmunocomprometido, inmunodeficiencias primarias, Síndrome de Hiper-IgE, anomalías dentales.

ABSTRACT: MONTOYA G. CARLOS J., DIANA P. RESTREPO O., NORMAN OTÁLVARO R., FABIO BECERRA S., GLORIA E. LÓPEZ F., GABRIEL ESPINAL B., RAÚL CADAVID G. Hyper-IgE Syndrome with recurrent infections. General findings and abnormalities in the stomatologic system. Rev Fac Odont Univ Ant, 11(1): 69-74, 1999.

Immunocompromised patients have frequently affected their stomatologic system, and need dental care to maintain the health of the oral cavity, giving the possibility of a good nourishment and avoiding the spread of infections from this system. The Hyper-IgE Syndrome (HIESRI) is an uncommon primary immunodeficiency characterized by high serum IgE levels and recurrent abscesses owing especially to Staphylococcus aureus. A recent report of 30 HIESRI patients and 70 of their relatives defined it as a multisystem disorder with alterations in the immune system, skin, dentition, bones and connective tissue. Dental abnormalities was informed as a delay in primary teeth exfoliation and noneruption of permanent teeth; however, another stomatologic manifestations have not been rightly checked, for instance supernumerary teeth and recurrent oral candidiasis.

These complex manifestations in different tissues and the marked heterogeneity in those clinical and laboratory findings reported, are probably explaining why, in spite of long years of research, neither phisyopathologic mechanism nor specific defect have been found. We point out the importance of the dentist in the diagnosis and treatment of oral manifestations in immunocompromised patients.

Key words: Immunocompromised Host, Primary Immunodeficiencies, Hyper-IgE Syndrome, Dental Abnormalities.

⊗ Artículo derivado de una investigación ganadora de Mención de Honor en la Categoría de Posters, del X Encuentro Nacional, I Internacional de Investigación Odontológica, ACFO, 1999.

* Profesor, Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

** Estudiante, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia

*** Profesor, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia

INTRODUCCIÓN

Es responsabilidad del odontólogo conocer adecuadamente aquellas enfermedades cuyas manifestaciones clínicas se presenten también en el complejo maxilofacial. El número de pacientes inmunocomprometidos que requieren tratamiento odontológico está en aumento; este problema tiene múltiples causas (agentes infecciosos como el VIH, drogas inmunosupresoras, radiación, malnutrición, neoplasias, enfermedades sistémicas e inmunodeficiencias primarias) y pueden afectar a cualquiera de los diversos mecanismos involucrados en el mantenimiento de una inmunidad competente (1). Un individuo inmunocomprometido se caracteriza por un aumento en la susceptibilidad al desarrollo de infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias hematológicas (2).

Un sistema frecuentemente comprometido en estos pacientes es el estomatológico (1), originando la necesidad de la participación del odontólogo dentro del manejo global del individuo con inmunocompromiso, para establecer una verdadera atención interdisciplinaria y en equipo (odontólogo, inmunólogo, hematólogo, oncólogo, nutricionista, etc.) que preserve la integridad anatómica y funcional de la cavidad oral. Un manejo integral del individuo inmunocomprometido lo protegerá del riesgo potencial de infecciones diseminadas originadas en la cavidad bucal y permitirá una mejor nutrición, factor importante en el abordaje de los sujetos con deficiencias en la respuesta inmune.

GENERALIDADES

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades debidas a alteraciones genéticas que comprometen proteínas involucradas en el desarrollo de la respuesta inmune (específica o inespecífica). De acuerdo con el gen afectado pueden producir, en forma aislada o mixta, defectos en la respuesta mediada por anticuerpos, los linfocitos T, las células fagocíticas y el sistema del complemento (2).

El Síndrome de Hiper-IgE con infecciones recurrentes (SHIEIR) o Enfermedad de Job es una inmunodeficiencia primaria compleja, de rara ocurrencia, caracterizada por concentraciones séricas muy elevadas de IgE, superiores a 2000 UI/ml, asociadas a la presencia de abscesos recurrentes de tejidos superficiales y profundos debidos especialmente a *Staphylococcus aureus*; también son frecuentes la dermatitis crónica y un síndrome de infección recurrente anormal con desarrollo de neumopatía supurativa y neumatoceles persistentes (3). Desde su primera descripción en 1966 (4) se han publicado más de 200 casos (5).

Las manifestaciones clínicas se inician temprano, a partir de las primeras semanas de vida, y su distribución en la población no tiene predilección por zonas geográficas, grupos étnicos, sexo o condición socioeconómica (6). No obstante, se sabe que se hereda como un rasgo autosómico dominante con expresividad variable.

El análisis reciente de 30 pacientes con SHIEIR y 70 de sus familiares ha permitido redefinirlo como un desorden multisistémico que afecta el sistema inmune, la piel, la dentición, el esqueleto y el tejido conectivo (5).

Los parámetros fundamentales (requisitos mínimos) para su diagnóstico son (6) (7) (8) (9):

- IgE sérica persistentemente elevada: cifras mayores de 2.000 UI/ml, pero en general por encima de 5.000 UI/ml
- Dermatitis eczematoide, con características y distribución de las lesiones no típicas del eczema atópico (localización "anti-atópica": superficies de extensión, de menor severidad)
- Abscesos recurrentes en piel por *Staphylococcus aureus*
- Neumopatía supurativa con desarrollo de neumatoceles perennes
- Abscesos de otros tejidos profundos

Otros rasgos clínicos importantes que caracterizan el SHIEIR son:

- Inicio temprano de la sintomatología: la mayoría de los pacientes presenta infecciones recurrentes desde el primer mes de vida; las infecciones severas de tejidos profundos son más frecuentes después de los seis meses de vida
- Generalmente no tienen historia de rinitis alérgica, asma o dermatitis atópica severa
- Alteraciones dentales: retardo en la exfoliación de la dentadura decidua y erupción de la permanente; presencia de dientes supernumerarios (premolares mandibulares)
- Casi todos tienen "fascies tosca", manifiesta por frente prominente, puente nasal amplio y nariz prominente; el tercio medio e inferior de la cara están desproporcionados
- Osteopenia generalizada presente en la mayoría de los pacientes; hiperextensibilidad articular

Síndrome de infección recurrente anormal en el SHIEIR

En el SHIEIR, la expresión clínica de las infecciones tiene algunas características particulares de localización y evolución; los órganos más frecuentemente afectados son la piel, el aparato respiratorio

superior e inferior, y la mucosa oral (7) (3). Un rasgo llamativo en la susceptibilidad a las infecciones de los pacientes que padecen la enfermedad, es el compromiso compartimentalizado de órganos y sistemas y la mayor predisposición a determinados gérmenes.

Las infecciones rutinariamente observadas son (8):

- Infecciones recurrentes y severas de la piel: impétigo, forunculosis y tendencia particular a presentar abscesos fríos en el cuero cabelludo, cara y cuello
- Candidiasis recurrente de piel y mucosas
- Neumonías, empiemas y abscesos pulmonares por *Staphylococcus aureus*. Es frecuente la necesidad de cirugía de tórax: lobectomías o neumonectomías por los abscesos pulmonares y los neumatoceles perennes con infección crónica
- Abscesos en tejidos profundos, acompañados de baja toxicidad sistémica
- Infecciones supurativas también en: ojos, oídos, mucosa oral, senos paranasales y articulaciones
- Queratoconjuntivitis herpética con perforación corneal frecuente
- Generalmente no presentan infecciones en los aparatos digestivo y urinario, ni en los huesos (excepto las mastoides)
- Se ha observado meningitis por *Criptococcus*, pero no por bacterias

En este síndrome, se han documentado asociaciones entre los diferentes cuadros clínicos y los agentes etiológicos (8), las que se presentan en la tabla 1.

Alteraciones Inmunológicas

A pesar de que, después de casi 30 años de descrito el SHIEIR, la causa y los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad son desconocidos, múltiples evaluaciones seriadas de laboratorio han permitido caracterizar variadas anomalías en la respuesta inmune, tanto específica como inespecífica y humoral como celular.

Las anomalías que se han logrado definir como constitutivas son:

- Disminución en la proporción de los linfocitos T CD3+ / CD45RO+ (fenotipo de células T de memoria inmunológica), pero con un número normal de linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+ (10)
- Respuesta proliferativa deficiente de linfocitos ante antígenos (Aloantígenos, Candidina, Toxoide Tetánico), con respuesta normal a mitógenos (11)
- Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada negativas (PPD y Candidina) (11)
- Niveles séricos de IgD incrementados: valores por encima de 10 mg/dL fueron encontrados en 14 de 22 pacientes evaluados (12)
- Títulos de anticuerpos post-vacunación contra el tétanos anormalmente bajos (13)
- Respuesta deficiente de anticuerpos contra varios polisacáridos del neumococo (14)
- Niveles normales de IgM, IgA, IgG, y subclases de IgG (6)

TABLA 1.
Asociación entre los diferentes agentes etiológicos y los cuadros clínicos presentes en el SHIEIR

Gérmenes	Cuadros clínicos
<i>Staphylococcus aureus</i>	Impétigo, forunculosis, celulitis, abscesos fríos Neumonía, absceso pulmonar, abscesos de órganos profundos, artritis séptica
<i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Otitis media supurativa, sinusitis, Neumonía, bronconeumonía
<i>Streptococcus</i> grupo A	Impétigo, forunculosis, neumonía
Bacilos Gram negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Morganella morganii</i>	Abscesos de piel y tejidos profundos, Neumonía
Hongos <i>Candida</i> spp <i>Aspergillus</i> spp <i>Trichophyton</i> spp	Candidiasis recurrente de piel y mucosas Abscesos pulmonares Micosis cutáneas

Otras alteraciones en la respuesta inmune se consideran reactivas (no presentes todo el tiempo) (8):

- Eosinofilia en sangre, esputo y tejidos
- Neutrófilos: niveles normales con incrementos durante los episodios infecciosos
- Respuesta quimiotáctica: variable, desde normal a disminuida
- Anticuerpos isotipo IgE contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*

Los estudios que han analizado la producción de citoquinas por parte de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con SHIEIR, activadas con mitógenos, han arrojado resultados controvertidos. Del Prete y colaboradores reportaron una proporción disminuida de las células T circulantes que producen INF-g y TNF-a (15), mientras que Vercelli por un lado (16) y estudios realizados en nuestro medio por el otro (17), no encontraron anomalías en las concentraciones de IL-4 e INF-g en sobrenadantes de células mononucleares no fraccionadas.

Por todos los anteriores resultados se ha concluido que los individuos con este síndrome presentan una respuesta *in vivo* anormal en la inmunidad mediada por células, y una alteración en la formación de anticuerpos específicos. No obstante, las causas de estas anomalías, así como de los altos niveles séricos de IgE permanecen desconocidas.

Entre las anomalías inmunológicas detectadas en los pacientes con SHIEIR, una de las más importantes es la incapacidad de los linfocitos T para activarse, *in vivo e in vitro*, cuando son estimulados con antígenos específicos, aunque mantienen intacta su capacidad de respuesta a activadores policlonales tipo mitógenos (6). Dado que el cabal cumplimiento de las importantes funciones reguladoras y efectoras de las células T no dependen exclusivamente de las señales generadas por medio de su receptor antigénico, sino también del concurso de correceptores, moléculas coestimuladoras, recirculación por órganos linfoides, citoquinas y la naturaleza de la presentación antigénica (18), es posible que una disfunción de alguna de estas moléculas o interacciones en un determinado compartimento del sistema inmune sea en parte responsable de la marcada tendencia de estos pacientes a sufrir infecciones graves, pero limitadas a ciertos agentes causales y con localizaciones definidas.

También con relación a las deficiencias inmunológicas, otro fenómeno particular de estos pacientes es la compartimentalización del compromiso infeccioso (8). Aunque las infecciones de piel y del árbol traqueobronquial revisten suprema gravedad y tienden a la cronicidad, la toxicidad sistémica es

prácticamente nula. De igual manera, la integridad estructural y funcional de otros órganos y de los tractos gastrointestinal y genitourinario no se ha visto afectada por la presencia de patógenos, y las enfermedades por microorganismos intracelulares como micobacterias y Leishmania entre pacientes con SHIEIR son raras, aun en nuestro medio. La mayor susceptibilidad de determinados órganos y sistemas a ser infectados y la relativa resistencia de los pacientes contra microorganismos en cuyo control son pieza fundamental las células T, sugiere que no existe un defecto intrínseco en el funcionamiento de éstas, de manera similar a lo comentado previamente acerca de los defectos en el desarrollo de la activación y memoria presentes en el SIDA. Por el contrario, es probable que anomalías en el microambiente del tejido linfoide de los órganos afectados y alteraciones en la presentación antigénica y la coestimulación, expliquen al menos en parte la deficiencia inmune de estos pacientes.

Alteraciones en el sistema estomatológico

En el reporte más reciente, realizado por un grupo de investigadores pertenecientes al Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (5), en el 72% de los pacientes con el SHIEIR mayores de ocho años de edad se encontraron las siguientes características: dientes primarios retenidos, retardo en la erupción de la dentadura permanente, y erupción lingual de los dientes permanentes sin la exfoliación de los deciduos. En el caso específico de pacientes entre 20 y 35 años, en cinco de quince se encontró retención de los deciduos y retardo en la erupción de los dientes permanentes. Un paciente presentaba cinco dientes supernumerarios incluidos, en la región premolar de la mandíbula. La dentición decidua presentó un patrón de erupción normal; en los dientes permanentes sin sucedáneo se reportó que no existía retardo en la erupción. Cuando los dientes primarios se extrajeron en la adolescencia, los permanentes erupcionaron normalmente. Con respecto a los tejidos blandos, este artículo sólo describe que dos pacientes presentaban una glositis romboidea mediana.

En otros reportes de pacientes con SHIEIR son pocos los datos encontrados sobre la caracterización oral; todos los hallazgos informados hasta el momento en la literatura científica sobre la caracterización clínica estomatológica y antropométrica de los pacientes con SHIEIR tienen escaso grado de profundización, ya que no han utilizado ayudas diagnósticas sólidas y no han traspasado los límites de una descripción anecdótica.

Existen inmunodeficiencias primarias en las cuales se han descrito manifestaciones en la cavidad oral,

que incluyen úlceras orales crónicas y periodontitis severa (19); en ellas se presenta una deficiencia en la función de las células fagocíticas, y son: Enfermedad Granulomatosa Crónica, Deficiencia en la Adhesión Leucocitaria y Síndrome de Chediak-Higashi. Sin embargo, hasta el momento, en ninguna de ellas se han encontrado alteraciones en el desarrollo de la dentición.

Teniendo en cuenta los hallazgos reportados en el sistema estomatológico de los pacientes con SHIEIR, especialmente en la exfoliación y erupción dentarias, es necesario caracterizar todas las alteraciones en un número importante de pacientes jóvenes y realizar la comparación con los estándares internacionales por edad y sexo, para definir si en realidad estas alteraciones son una manifestación constitutiva de la enfermedad.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentemente observadas durante la evolución de los afectados por el SHIEIR son (8):

- Desarrollo temprano de neumatoceles perennes
- Abscesos pulmonares y bronquiectasias
- Presentan retardo del crecimiento los pacientes con infección recurrente severa por falta de tratamiento profiláctico y aquellos afectados por complicaciones crónicas del aparato respiratorio inferior
- Fracturas recurrentes o colapso de los cuerpos vertebrales. No está correlacionada con el estado de actividad del paciente, ni acompañada de anomalía detectable en el metabolismo del calcio o del fósforo; tampoco se han encontrado otras alteraciones endocrinas

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con el SHIEIR comprende diferentes aspectos, que van desde la educación de la familia y el paciente, instrucciones para evitar el desarrollo de nuevos episodios infecciosos severos, la rehabilitación de las secuelas y una terapia farmacológica permanente (8). Los aspectos más relevantes del manejo son:

- Suministro permanente (a dosis terapéuticas) de antibióticos con buena sensibilidad contra *Staphylococcus aureus*: Dicloxacilina o Trimetropín-Sulfa son los recomendados regularmente
- Vitamina C a dosis de 3 a 6 gramos/día: se ha observado su capacidad de mejorar la función de las células fagocíticas (mejora la quimiotaxis de los neutrófilos)

- Las infecciones por *Candida spp* se manejan de acuerdo con su sensibilidad a los antimicóticos; generalmente, presentan buena respuesta a dosis terapéuticas de Ketoconazol. En la candidiasis oral también ha sido eficiente la utilización de Nistatina.
- El SHIEIR está asociado con una deficiencia en la producción de anticuerpos específicos que debe ser evaluada en todo paciente. La comprobación de esta anomalía es una indicación para la administración de gammaglobulina humana venosa, para prevenir infecciones recurrentes y sus secuelas graves.
- En los episodios infecciosos es necesario identificar el germen causante para realizar manejo específico de acuerdo con la sensibilidad reportada en el antibiograma.
- En los neumatoceles de evolución mayor de un año o los que presenten infección crónica asociada se debe considerar la intervención quirúrgica para la eliminación de esta cavidad.
- La terapia con Interferón gamma de pacientes con SHIEIR ha mostrado resultados contradictorios y no se considera actualmente como una opción definitiva
- Se han reportado informes anecdóticos sobre tratamientos cuya efectividad no ha sido demostrada por estudios adecuados (v.g. cimetidina y levamisol).
- Debido a que la cavidad oral puede convertirse en un peligroso foco de infección para cualquier paciente inmunocomprometido, se hace énfasis en la necesidad de evaluación y manejo periódico por un profesional en odontología, con un programa de atención que incluya el control de la caries, la gingivitis, la enfermedad periodontal y la candidiasis oral recurrente.

Debería conformarse un equipo interdisciplinario para la atención a los pacientes afectados por el SHIEIR, que contemplaría actividades de:

- Inmunología: control de las infecciones recurrentes y manipulación farmacológica de los defectos inmunológicos
- Odontología: evaluación general y atención especializada por Odontopediatría, Periodoncia y Ortodoncia
- Nutrición y dietética: diseño de una dieta balanceada que cubra los requerimientos generales y en especial de oligoelementos
- Ortopedia: atención de las fracturas y alteraciones en la anatomía de la columna vertebral

- Unidad de Salud Mental: atención y soporte psicológico del paciente y la familia
- Pediatría: control periódico del crecimiento y desarrollo psicomotor del paciente con SHIEIR.

CORRESPONDENCIA

Carlos Julio Montoya Guarín
 cjmonto@catios.udea.edu.co
 Centro de Investigaciones Médicas
 Facultad de Medicina
 Universidad de Antioquia

BIBLIOGRAFÍA

1. Ariyawardana SPAG, Hay KD. Oral Manifestations and Dental Management of Immunocompromised Patients. *New Zealand Dent J* 1999; 95: 89-97.
2. Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically Determined Immunodeficiency Diseases: a Perspective. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach.* Oxford: Oxford University Press, 1999: 3-11.
3. Buckley RH. Disorders of the IgE System. In: Sthiem RE, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children.* 4a ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 409-422.
4. Davis SD, Schaller J, Wedgood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, «Cold» Staphylococcal Abscesses. *Lancet* 1966: 1013.
5. Grimbacher B et al. Hyper-IgE Syndrome with Recurrent Infections. An Autosomal Dominant Multisystem Disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692-702.
6. Buckley RH. IgE Disorders. In: Rich R, ed. *Clinical Immunology. Principles and Practice.* Mosby, Year Book, Inc., 1996:694-706. vol 1).
7. Geha RS, Leung DYM. Hyper immunoglobulin E Syndrome. *Immunodeficiency Reviews* 1989; 1: 155-172.
8. García de O D, Montoya CJ. Consenso LAGID. Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E. LAGID Boletín 1998; [online] available: <http://www.boletin-lagid.lsumc.edu/concenso LAGID/984-003>.
9. Borges WC et al. The Face of Job. *J Pediatrics* 1998; 133: 303-305.
10. Buckley RH, Schiff SE, Hayward AR. Reduced Frequency of CD45RO+ T Lymphocytes in Blood of the Hyper IgE Syndrome Patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 313.
11. Buckley RH, Wray B, Belmaker E. Extreme Hyperinmunoglobulinemia E and Undue Susceptibility to Infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
12. Buckley RH, Becker G. Abnormalities in the Regulation of Human IgE Synthesis. *Inmunol Rev* 1978; 41: 288-314.
13. Schmitt C, Ballet JJ. Serum IgE and IgG Antibodies to Tetanus Toxoid and Candidin in Immunodeficient Children with the Hyper-IgE Syndrome. *Journal of Clinical Immunology* 1983; 3(2): 178-183.
14. Sheerin KA, Buckley RH. Antibody Responses to Protein, Polysaccharide, and ØX174 Antigens in the Hyperinmunoglobulinemia E (hyper-IgE) Syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 803-811.
15. Del Prete G et al. Defective in Vitro Production of Gamma-Interferon and Tumor Necrosis Factor-Alpha by Circulating T Cells from Patients with the Hyper-Immunoglobulin E Syndrome. *J Clin Invest* 1989; 84: 1830-1835.
16. Vercelli D et al. Regulation of Immunoglobulin (Ig) E Synthesis in the Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Invest* 1990; 85: 1666-1671.
17. Rodríguez MF et al. Interleukin 4 and Interferon-Gamma Secretion by Antigen and Mitogen-Stimulated Mononuclear Cells in the Hyper-IgE Syndrome: no TH-2 Cytokine Pattern. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 443-447.
18. Robey E, Allison JP. T-Cell Activation: Integration of Signals from de Antigen Receptor and Costimulatory Molecules. *Immunol today* 1995; 16: 306-309.
19. Montoya CJ y cols. Guía de Estudio y Manejo del Paciente Sospechoso de Alteraciones en la Inmunidad Mediada por las Células Fagocíticas. *Rev Asoc Colomb Alerg Asma e Inmunol* 1999; 8: 23-26.